·论 著·

# MiR-1-3p在VEGF/Notch信号通路介导青光眼模型视网膜神经节细胞凋亡的机制研究

顾 丹，罗 娜
（四川省江油市九〇三医院眼科，四川 江油 621700）

［摘要］ **目的** 探讨miR-1-3p对青光眼大鼠视网膜神经节细胞凋亡的影响以及其调节机制。**方法** 将36只1月龄SPF级SD大鼠进行适应性饲喂1周，之后采用随机数字表法均分为正常组、模型组和miR-1-3p拮抗组（每组12只）。其中，正常组的大鼠未进行任何处理。模型组的大鼠构建青光眼模型，术后每日腹腔注射无菌生理盐水0.2 mL，连续干预7 d。miR-1-3p拮抗组的大鼠构建青光眼模型，术后每日腹腔注射3 μmol/L的miR-1-3p拮抗剂0.2 mL，连续干预7 d。在青光眼模型造模结束及最后一次治疗干预时测量大鼠眼压。利用蛋白质免疫印迹法测定各组大鼠视网膜组织中Notch1和Notch2的水平。利用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）含量。利用qRT-PCR试验测定各组大鼠视网膜组织中VEGF、Notch1和Notch2 mRNA表达水平。利用原位末端标记法（TdT-mediated biotinylated-dUTP nick end labeling，TUNEL）检测试剂盒测定细胞凋亡情况。**结果** 造模结束时模型组和miR-1-3p拮抗组的眼压均显著高于正常组（$P<0.05$）。最后一次治疗干预结束时，miR-1-3p拮抗组的眼压显著低于模型组（$P<0.05$）。模型组视网膜组织中VEGF水平与Notch1和Notch2蛋白表达水平显著高于正常组（$P<0.05$）。与模型组相比，miR-1-3p拮抗组视网膜组织中VEGF水平与Notch1和Notch2蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）。模型组视网膜组织中VEGF、Notch1和Notch2 mRNA表达水平和细胞凋亡水平显著高于正常组（$P<0.05$）。与模型组相比，miR-1-3p拮抗组视网膜组织中VEGF、Notch1和Notch2 mRNA表达水平和细胞凋亡水平显著降低（$P<0.05$）。**结论** MiR-1-3p通过促进VEGF/Notch信号通路促进青光眼大鼠视网膜神经节细胞凋亡，是治疗青光眼的潜在分子靶标。

［关键词］ 青光眼；视网膜神经节细胞；细胞凋亡 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.02.013
［中图分类号］ R775.2 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2025)02-0202-06

## Mechanism of MiR-1-3p in apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma rats via VEGF/Notch signaling pathway

GU Dan, LUO Na
(*Department of Ophthalmology, the 903rd Hospital of Jiangyou City, Sichuan Province, Jiangyou* 621700, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the effect of miR-1-3p on apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma rats and its regulatory mechanism. **Methods** Thirty-six one-month-old SPF SD rats were given adaptive feeding for one week, and then divided into normal group ($n=12$), model group ($n=12$) and miR-1-3p antagonistic group ($n=12$) by random number table method. The normal group did not receive any treatment. The rats in the model group were used to construct glaucoma model, and 0.2 mL sterile saline was injected intraperitoneally every day for 7 days. The rats in the miR-1-3p antagonist group were used to construct glaucoma model, and 0.2 mL of 3 μmol/L miR-1-3p antagonist was injected intraperitoneally every day after surgery for

［收稿日期］2024－02－26
［基金项目］四川省医学（青年创新）科研课题立项（S21207）
［作者简介］顾丹（1986－），女，四川绵阳人，四川省江油市九〇三医院主治医师，医学学士，从事眼科疾病诊治研究。

continuous intervention for 7 days. Intraocular pressure (IOP) was measured at the end of glaucoma modeling and the last intervention. The levels of Notch1 and Notch2 in the retinal tissues of each group were measured by Western blotting, and vascular endothelial growth factor (VEGF) content was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The mRNA expression levels of VEGF, Notch1 and Notch2 in retinal tissues of rats were determined by qRT-PCR, and apoptosis was determined by TdT-mediated biotinylated-dUTP nick end labeling (TUNEL) assay. **Results** At the end of modeling, the IOP of model group and miR-1-3p antagonist group was significantly higher than that of normal group ($P<0.05$). At the end of the last intervention, the IOP of miR-1-3p antagonist group was significantly lower than that of model group ($P<0.05$). VEGF levels and Notch1 and Notch2 protein expression levels in retinal tissues of model group were significantly higher than those of normal group ($P<0.05$). Compared with the model group, VEGF levels and Notch1 and Notch2 protein expression levels in retinal tissues of miR-1-3p antagonistic group were significantly decreased ($P<0.05$). The mRNA expression levels of VEGF, Notch1, Notch2 and apoptosis levels in retinal tissues in model group were significantly higher than those in normal group ($P<0.05$). Compared with the model group, mRNA expression levels of VEGF, Notch1, Notch2 and apoptosis levels in retinal tissues of miR-1-3p antagonist group were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** MiR-1-3p promotes apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma rats by promoting VEGF/Notch signaling pathway, which is a potential molecular target for the treatment of glaucoma.

[**Key words**] glaucoma; retinal ganglion cells; apoptosis

青光眼是一种因眼内压升高导致的眼部疾病，是全球失明的主要原因之一，严重影响了患者的劳动能力和生活质量[1-2]。全球40～80岁人群中，青光眼的患病率约为3.5%，预计到2040年将有1.118亿人受此影响。因此，青光眼的治疗是全球眼科研究面临的重点和挑战[3-4]。长期的高眼内压会导致神经节细胞的损伤和凋亡，影响神经信号的传递，造成视网膜神经节细胞凋亡进而影响视力[5-6]。微小核糖核酸(micro Ribonucleic Acid，miRNA)是非编码单链RNA，调节mRNA的表达。研究表明，miRNA在青光眼的发病中参与调控相关基因，在视网膜神经节细胞轴突再生、神经保护、神经发生等方面发挥着重要作用[7-9]。其中miR-1与青光眼发病机制相关，但尚未深入研究[10]。本研究旨在探讨miR-1-3p对青光眼大鼠视网膜神经节细胞的影响及其调节机制，为青光眼的治疗提供理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 实验材料及仪器　SPF(Specific Pathogen Free)级1月龄的Sprague-Dawley(SD)大鼠36只，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。无菌生理盐水、戊巴比妥钠、黏弹剂、多聚甲醛、RIPA裂解缓冲液(RIPA Lysis Buffer)、BCA试剂盒、5%脱脂奶粉、洗涤缓冲液(Tris-Buffered Saline with Tween-20，TBST)、增强型化学发光检测(ECL)试剂盒、石蜡、原位末端标记法(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling，TUNEL)检测试剂盒、二甲苯、酒精等购自美国Sigma公司。miR-1-3p拮抗剂购自广东瑞博公司。所有抗体与酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay，ELISA)试剂盒等购自美国Abcam公司。TRIzol提取试剂、逆转录试剂盒、SYBRPremix Ex Taq定量检测试剂盒等购自日本TaKaRa公司。便携式眼压计(PT-100)购自美国莱卡公司。PVDF(Polyvinylidene Fluoride)膜购自美国Invitrogen公司。酶标仪购于德国BMG Labtechnologies公司。Bio-RAD凝胶成像系统购于美国Bio-RAD公司。荧光显微镜购自德国莱卡公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及处理　所有动物试验均参照《实验动物护理和使用指南》[11]。所有动物研究获得四川省江油九〇三医院动物伦理与福利委员会的批准(批准号：202200366)。将购买的36只1月龄SPF级SD大鼠进行适应性饲喂1周，饲喂正常饲料和无菌过滤水，昼夜循环时间为12/12 h，饲养温度为22～24 ℃，湿度为50%～70%。之后，采用随机数字表法将上述SD大鼠随机均分为正常组、模型组和miR-1-3p拮抗组(每组12只)。其中，正常组的

大鼠未进行任何处理，在正常条件下进行饲养。模型组的大鼠构建青光眼诱导的急性高眼压模型，术后每日通过腹腔注射无菌生理盐水 0.2 mL，连续干预 7 d。miR-1-3p 拮抗组的大鼠构建青光眼诱导的急性高眼压模型，术后每日通过腹腔注射3 μmol/L 的 miR-1-3p 拮抗剂 0.2 mL，连续干预7 d。之后，收集各组大鼠视网膜组织进行后续实验。

1.2.2 青光眼诱导的急性高眼压模型建立 利用腹腔注射 5%戊巴比妥钠溶液(5 mL/kg)麻醉大鼠。麻醉成功后，将大鼠俯卧位固定，在手术显微镜下用侧面穿刺刀穿过角膜缘刺入前房。接下来，沿侧面穿刺刀用注射器抽取前房眼房水 0.1 mL，并注射 0.1 mL 黏弹剂制备青光眼诱导的急性高眼压模型。

1.2.3 眼压测定 在青光眼诱导的急性高眼压模型造模结束及最后一次治疗干预时，利用腹腔注射 5%戊巴比妥钠溶液(5 mL/kg)麻醉大鼠。麻醉成功后，由两名测试者使用便携式眼压计独立测量每只大鼠的眼压，并记录平均值。

1.2.4 视网膜取样 利用腹腔注射 5%戊巴比妥钠溶液(5 mL/kg)麻醉大鼠。麻醉成功后，每组取 6 只大鼠进行直接取样，即直接取出视网膜组织，用无菌生理盐水冲洗后放入 EP 管中在－80 ℃保存。每组其余 6 只大鼠进行灌注固定取样，即从左心耳灌注 4%多聚甲醛 400 mL，之后取出视网膜组织并用 4%多聚甲醛溶液固定备用。

1.2.5 蛋白质免疫印迹 将在－80 ℃保存的视网膜组织加入 RIPA 裂解缓冲液处理 1 h，之后在 14 000 g离心 10 min 后保留上清液。利用 BCA 法测定蛋白质浓度。随后，采用 12%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis，SDS-PAGE)对蛋白样品进行分离。接下来，将蛋白质转移到 PVDF 膜上，用 5%脱脂牛奶将膜封闭 2 h 后，用 TBST 缓冲液洗涤 3 次，然后在 4 ℃下孵育一抗(anti-Notch1、anti-Notch2 和 anti-GAPDH)过夜。次日，将 PVDF 膜与辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下孵育 1 h。使用增强型化学发光检测试剂盒检测蛋白条带，并使用 Bio-RAD 成像系统进行信号收集和图像分析。

1.2.6 ELISA 试验 将各组大鼠的新鲜视网膜组织与无菌 PBS 混合，完全匀浆并再次离心收集上清液。将上清液转移到新的离心管中，按照试剂盒说明书使用 ELISA 试剂盒检测视网膜组织匀浆中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)的水平。

1.2.7 实时定量逆转录聚合酶链式反应(Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction，QRT-PCR)试验 采用 TRIzol 提取试剂从新鲜视网膜组织中提取总 RNA。随后，用逆转录试剂盒将提取的 RNA 逆转录为互补的 cDNA。随后，使用 SYBRPremix Ex Taq 定量检测试剂盒在 ABI7500 系统上进行 QRT-PCR，GAPDH 作为内参。QRT-PCR 反应体系为 20 μL，反应条件为：53 ℃反应 5 min，95 ℃预变性 10 min，95 ℃变性 10 s，62 ℃退火 30 s，共 35 个循环。采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 方法计算相对基因含量。本研究使用的引物序列如表 1 所示。

表 1 QRT-PCR 引物序列

Table 1 QRT-PCR primer sequence

| 基因名称 | | 引物序列(5′-3′) |
|---|---|---|
| VEGF | Forward | CATGCGGATCAAACCTCACC |
| | Reverse | TCACCGCCTTGGCTTGTCAC |
| Notch1 | Forward | GCTCCGAGGAGATCAACGAG |
| | Reverse | TTGACATCACCCTCACACCG |
| Notch2 | Forward | CAAGGACTGCGAGTCAGGTT |
| | Reverse | CCAGGGGTCCTCCATAGTGA |
| GAPDH | Forward | ACGGCAAGTTCAACGGCACAG |
| | Reverse | GAAGACGCCAGTAGACTCCACGAC |

1.2.8 TUNEL 试验 利用石蜡将视网膜组织进行包埋，并切为 5 μm 厚的组织切片。将切片在 42 ℃温水中压平，捞起，烘烤，制成石蜡切片。将切片依次浸泡在二甲苯溶液和梯度浓度的酒精中进行常规脱蜡和水化。最后根据 TUNEL 试剂盒的说明检测细胞凋亡。将样品在黑暗条件下用 TUNEL 溶液处理 1 h，然后用防褪色剂处理。使用荧光显微镜以×200 放大倍率收集图像。

1.3 统计学方法 应用 GraphPad Prism 8.0 统计软件分析数据。所有独立试验均至少进行 3 次重复。计量资料比较采用单因素方差分析、SNK-$q$ 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 比较各组大鼠眼压变化情况 造模结束时模型组和 miR-1-3p 拮抗组的眼压均显著高于正常组($P<0.05$)。最后一次治疗干预结束时，miR-1-3p 拮抗组的眼压显著低于模型组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 比较各组大鼠视网膜组织中 VEGF 水平 模型组视网膜组织中 VEGF 水平显著高于正常组($P<0.05$)。与模型组相比，miR-1-3p 拮抗组视网膜组织中 VEGF 水平显著降低，差异有统计学意义

（$P<0.05$）。见表3。

**表2　各组大鼠眼压变化情况**

**Table 2　Changes of intraocular pressure in each group**

（$n=12, \bar{x}\pm s$，mmHg）

| 组别 | 造模结束 | 最后一次治疗干预结束 |
|---|---|---|
| 正常组 | 8.91±1.12 | 8.87±1.03 |
| 模型组 | 31.24±4.07* | 30.75±3.87* |
| miR-1-3p 拮抗组 | 31.43±4.89* | 20.37±3.49*#a |
| $F$ 值 | 144.613 | 152.824 |
| $P$ 值 | <0.001 | <0.001 |

*$P$ 值<0.05 与正常组比较　#$P$ 值<0.05 与模型组比较（SNK-$q$ 检验）　a$P$ 值<0.05 与本组造模结束时比较（配对 $t$ 检验）

1 mmHg=0.133 kPa

**表3　各组大鼠视网膜组织中 VEGF 水平**

**Table 3　Levels of VEGF in retinal tissues of rats in each group**

（$n=12, \bar{x}\pm s$，ng/L）

| 组别 | VEGF |
|---|---|
| 正常组 | 32.04±4.64 |
| 模型组 | 103.79±15.34* |
| miR-1-3p 拮抗组 | 68.63±8.63*# |
| $F$ 值 | 129.400 |
| $P$ 值 | <0.001 |

*$P$ 值<0.05 与正常组比较　#$P$ 值<0.05 与模型组比较（SNK-$q$ 检验）

2.3　比较各组大鼠视网膜组织中 Notch 信号通路蛋白表达　模型组视网膜组织中 Notch1 和 Notch2 蛋白表达水平显著高于正常组（$P<0.05$）。与模型组相比，miR-1-3p 拮抗组视网膜组织中 Notch1 和 Notch2 蛋白表达水平显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见图1、表4。

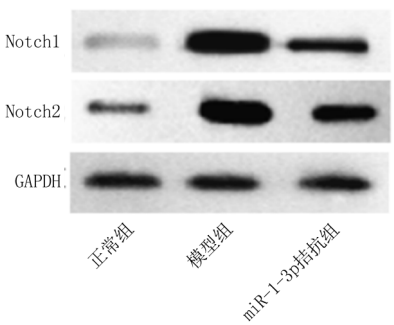



**图1　各组大鼠视网膜组织中 Notch 信号通路蛋白表达**

**Figure 1　Protein expressions of Notch signaling pathway in retinal tissues of rats in each group**

2.4　比较各组大鼠视网膜组织中 VEGF、Notch1 和 Notch2 mRNA 表达水平　模型组视网膜组织中 VEGF、Notch1 和 Notch2 mRNA 表达水平显著高于正常组（$P<0.05$）。与模型组相比，miR-1-3p 拮抗组视网膜组织中 VEGF、Notch1 和 Notch2 mRNA 表达水平显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表5。

2.5　比较各组大鼠视网膜组织细胞凋亡情况　模型组视网膜组织中细胞凋亡水平显著高于正常组（$P<0.05$）。与模型组相比，miR-1-3p 拮抗组视网膜组织中细胞凋亡水平显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表6、图2。

**表4　各组大鼠视网膜组织中 Notch 信号通路蛋白表达**

**Table 4　Protein expression of Notch signaling pathway in the retinal tissues of rats in each group**

（$n=12, \bar{x}\pm s$）

| 组别 | Notch1 | Notch2 |
|---|---|---|
| 正常组 | 0.99±0.11 | 1.04±0.10 |
| 模型组 | 1.95±0.15* | 2.22±0.18* |
| miR-1-3p 拮抗组 | 1.51±0.13*# | 1.59±0.14*# |
| $F$ 值 | 161.429 | 202.432 |
| $P$ 值 | <0.001 | <0.001 |

*$P$ 值<0.05 与正常组比较　#$P$ 值<0.05 与模型组比较（SNK-$q$ 检验）

**表5　各组大鼠视网膜组织中 VEGF、Notch1 和 Notch2 mRNA 表达水平**

**Table 5　Expression levels of VEGF, Notch1 and Notch2 mRNA in the retinal tissues of rats in each group**

（$n=12, \bar{x}\pm s$）

| 组别 | VEGF(ng/L) | Notch1 | Notch2 |
|---|---|---|---|
| 正常组 | 1.08±0.22 | 1.13±0.28 | 1.28±0.32 |
| 模型组 | 4.25±0.41* | 3.32±0.37* | 4.58±0.52* |
| miR-1-3p 拮抗组 | 1.91±0.30*# | 1.87±0.28*# | 2.01±0.29*# |
| $F$ 值 | 317.391 | 152.119 | 236.741 |
| $P$ 值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

*$P$ 值<0.05 与正常组比较　#$P$ 值<0.05 与模型组比较（SNK-$q$ 检验）

**表6　各组大鼠视网膜组织细胞凋亡率对比**

**Table 6　Comparison of apoptosis rate of retinal tissue cells of rats in each group**

（$n=12, \bar{x}\pm s$，%）

| 组别 | 凋亡率 |
|---|---|
| 正常组 | 5.83±1.23 |
| 模型组 | 32.17±4.74* |
| miR-1-3p 拮抗组 | 9.89±2.24*# |
| $F$ 值 | 249.674 |
| $P$ 值 | <0.001 |

*$P$ 值<0.05 与正常组比较　#$P$ 值<0.05 与模型组比较（SNK-$q$ 检验）

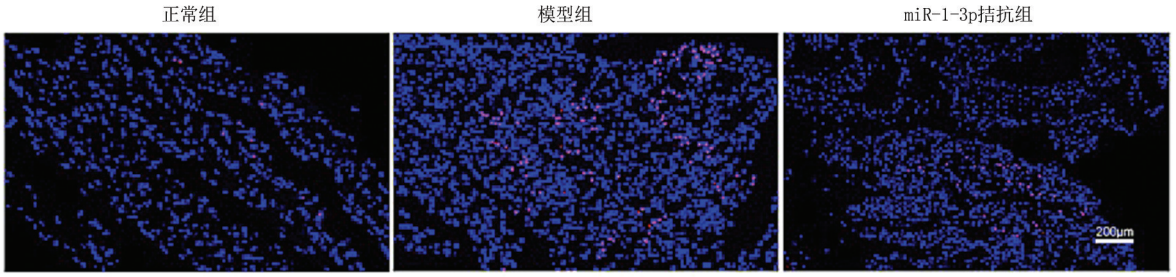



**图2　各组大鼠视网膜组织细胞凋亡情况**

利用TUNEL试验测定视网膜组织细胞凋亡情况；DAPI为细胞核染色（蓝色），显示总细胞量；TUNEL为凋亡细胞染色（红色），显示凋亡细胞

**Figure 2　Cell apoptosis of retinal tissues in each group**

## 3　讨　论

青光眼是一种复杂的眼部疾病，其特征是眼压升高，导致视网膜神经节细胞及其轴突退化[12]。然而，传统的诊断和治疗方法往往无法为患者提供精确和个性化的护理[13]。尽管研究发现家族遗传、高度近视、年龄、糖尿病等是青光眼发病的高风险因素，但其发病机制尚不完全清楚[14]。青光眼的治疗方法包括药物治疗、手术或激光疗法[15]。由于青光眼早期可能没有明显症状，定期眼科检查是诊断和治疗的关键。早期发现并控制眼内压可以有效预防或延缓青光眼引起的视力损失[16]。

miRNA研究领域为阐明青光眼的复杂分子机制提供了一条有前途的途径。研究表明，青光眼患者和动物模型中miRNA在各种组织和体液中的表达模式发生了变化[17-18]。失调的miRNA可以调节青光眼的关键通路和过程，包括细胞凋亡、自噬、神经发生、衰老、细胞外基质重塑、氧化应激、炎症和血管生成[17]。此外，因为某些miRNA可以很容易地在血液或泪液样本中检测到，因此它们有望成为非侵入性诊断或预后生物标志物[17]。特异性miRNA已成为青光眼治疗的有前途的治疗靶点或药物，它们的活性可以使用合成模拟物或抑制剂进行操纵[17]。本研究将36只1月龄SPF级SD大鼠分为正常组、模型组和miR-1-3p拮抗组。模型组的大鼠构建青光眼模型后利用无菌生理盐水处理。miR-1-3p拮抗组的大鼠构建青光眼模型后利用miR-1-3p拮抗剂处理。造模结束时模型组和miR-1-3p拮抗组的眼压均显著高于正常组（$P<0.05$）。这说明我们成功构建了青光眼诱导的急性高眼压模型。此外，最后一次治疗干预结束时，miR-1-3p拮抗组的眼压显著低于模型组（$P<0.05$）。这说明在大鼠模型中，抑制miR-1-3p可以缓解高眼压。

VEGF是一种调节血管生成和维持的蛋白质。VEGF在血管发育、修复和保持正常生理功能中起着关键作用。在一些病理情况下，如视网膜缺血、糖尿病性视网膜病变等，VEGF的过度表达可能导致异常的眼内血管生成。这种血管生成可能导致眼压升高，从而增加患青光眼的风险[4]。Dimtsas等[19]研究发现，在原发性开角型青光眼患者房水中VEGF水平显著升高。此外，VEGF还参与了房水循环的调节。青光眼的一个主要特征是房水的排泄受阻，导致眼内压升高。VEGF可能通过影响眼内组织的微血管和血管通透性，影响房水的产生和排泄，从而对青光眼的发展产生影响[20]。一些研究和临床实践表明，一些抑制VEGF的药物（如贝伐珠单抗）对控制青光眼的发展起到积极的作用[21]。在本研究中，发现模型组视网膜组织中VEGF水平显著高于正常组（$P<0.05$），这与Dimtsas等[19]的研究结果相似。此外，与模型组相比，miR-1-3p拮抗组视网膜组织中VEGF水平显著降低（$P<0.05$）。这说明在大鼠青光眼模型中，抑制miR-1-3p可以降低VEGF表达。

Notch信号通路是一种重要的细胞信号传导途径，对于调控细胞分化、增殖、凋亡以及组织发育等过程具有关键作用[22]。在眼睛发育和维持眼内结构的过程中，Notch信号通路也发挥着重要的调控作用。Notch信号通路在晶状体和前房角膜边缘区的发育中起着关键作用[23]。这些结构的正常发育对于房水动力学的平衡和青光眼的预防至关重要。异常的Notch信号通路可能影响这些结构的发育，从而增加患青光眼的风险。Wang等[24]的研究发现，Notch信号通路在青光眼大鼠的视网膜组织中上调。Yin等[25]的研究发现，ATOH7过表达通过抑制Notch信号通路促进视网膜感光细胞的分化并抑制其凋亡，从而对青光眼患者发挥神经保护作用。本研究中，观察到模型组视网膜组织中Notch1和Notch2表达水平显著高于正常组（$P<0.05$），这

与 Wang 等[24]的研究相一致。此外，与模型组相比，miR-1-3p 拮抗组视网膜组织中 Notch1 和 Notch2 表达水平显著降低（$P<0.05$）。这说明在大鼠青光眼模型中，抑制 miR-1-3p 可以抑制 Notch 信号通路。与此同时，模型组视网膜组织中细胞凋亡水平显著高于正常组（$P<0.05$）。与模型组相比，miR-1-3p 拮抗组视网膜组织中细胞凋亡水平显著降低（$P<0.05$）。这些结果说明 miR-1-3p 通过促进 VEGF/Notch 信号通路促进青光眼大鼠视网膜神经节细胞凋亡。然而，本研究仍存在一定的局限性。本研究仅在大鼠模型中验证了 miR-1-3p 对青光眼大鼠视网膜神经节细胞凋亡的影响以及其调节机制。在后续工作中可以进一步开展临床试验来验证本文结论。

本研究的结果表明，miR-1-3p 通过促进 VEGF/Notch 信号通路促进青光眼大鼠视网膜神经节细胞凋亡。miR-1-3p 可能是治疗青光眼的潜在分子靶标，进一步拓展了青光眼的分子机制研究。

**[参考文献]**


[1] Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, et al. Glaucoma: now and beyond[J]. Lancet, 2023, 402(10414): 1788-1801.

[2] Sun MT, Tran M, Singh K, et al. Glaucoma and myopia: Diagnostic challenges[J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 562.

[3] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(3): 493-510.

[4] Urbonaviciute D, Buteikiene D, Jabykevicene I. A Review of neovascular glaucoma: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(12): 1870.

[5] Zhao WJ, Fan CL, Hu XM, et al. Regulated cell death of retinal ganglion cells in glaucoma: molecular insights and therapeutic potentials[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(7): 3161-3178.

[6] Shen J, Wang Y, Yao K. Protection of retinal ganglion cells in glaucoma: Current status and future[J]. Exp Eye Res, 2021, 205: 108506.

[7] Dobrzycka M, Sulewska A, Biecek P, et al. miRNA studies in glaucoma: A comprehensive review of current knowledge and future perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14699.

[8] Mak HK, Leung CKS. MicroRNA-based therapeutics for optic neuropathy: opportunities and challenges[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(10): 1996-1997.

[9] Mead B, Kerr A, Nakaya N, et al. miRNA changes in retinal ganglion cells after optic nerve crush and glaucomatous damage[J]. Cells, 2021, 10(7): 1564.

[10] Yue JL, Zheng SF. Analysis of association between MALAT1 haplotype and the severity of normal-tension glaucoma (NTG)[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(21): 9918-9926.

[11] Guide for the Care and Use of Laboratory Animals[S]. Washington (DC), 2011.

[12] Yao F, Peng J, Zhang E, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma[J]. Cell Death Differ, 2023, 30(1): 69-81.

[13] Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, et al. The diagnosis and treatment of glaucoma[J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117(13): 225-234.

[14] Zukerman R, Harris A, Vercellin AV, et al. Molecular genetics of glaucoma: subtype and ethnicity considerations[J]. Genes (Basel), 2020, 12(1): 155.

[15] Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, et al. Newer advances in medical management of glaucoma[J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(6): 1920-1930.

[16] Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and management: A review[J]. JAMA, 2021, 325(2): 164-174.

[17] Greene KM, Stamer WD, Liu Y. The role of microRNAs in glaucoma[J]. Exp Eye Res, 2022, 215: 108909.

[18] Salinminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465.

[19] Dimtsas GS, Tsiogk A, Moschos MM. VEGF levels in the aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma: A systematic review and a meta-analysis[J]. Eur J Ophthalmol, 2023, 33(6): 2228-2235.

[20] Daka Q, Spegel N, Atanasovska Velkovska M, et al. Exploring the relationship between anti-VEGF therapy and glaucoma: Implications for management strategies[J]. J Clin Med, 2023, 12(14): 4674.

[21] Palfi Salacat MC, Seclaman EP, Barac R, et al. The role of Anti-VEGF agents in treatment of neovascular glaucoma[J]. Rom J Ophthalmol, 2022, 66(3): 209-213.

[22] Pang J, Le L, Zhou Y, et al. NOTCH signaling controls ciliary body morphogenesis and secretion by directly regulating nectin protein expression[J]. Cell Rep, 2021, 34(2): 108603.

[23] Pradhan ZS, Dixit S, Krishna L, et al. Upregulated NOTCH signaling in the lens of patients with pseudoexfoliation syndrome compared with pseudoexfoliation glaucoma suggests protective role[J]. J Glaucoma, 2022, 31(3): e1-e9.

[24] Wang LJ, Wang XZ, Li ZM, et al. MiR-126 facilitates apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma rats via VEGF-Notch signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17): 8635-8641.

[25] Yin Y, Wu S, Niu L, et al. Atonal homolog 7 (ATOH7) confers neuroprotection for photoreceptor cells in glaucoma via inhibition of the notch pathway[J]. J Neurochem, 2023, 166(5): 847-861.


（本文编辑：刘斯静）